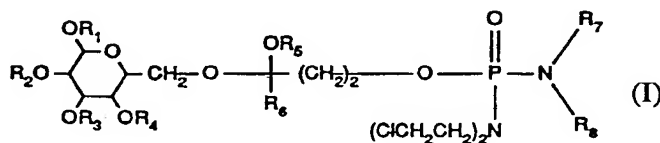


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07H 15/04, A61K 31/70 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/05681 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. März 1994 (17.03.94) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02403 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1993 (06.09.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 29 903.9 8. September 1992 (08.09.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : TIETZE, Lutz, F. [DE/DE]; Stumpfe Eiche 73, D-37077 Göttingen (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Herbert Katernberg 52 c, D-42113 Wuppertal (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). | (81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. | |

(54) Title: NEW ACETALS OF KETOPHOSPHAMIDES AND ALKYLGLYCOSIDES

(54) Bezeichnung: NEUE ACETALE VON KETOPHOSPHAMID UND ALKYLGLYCOSIDEN



(57) Abstract

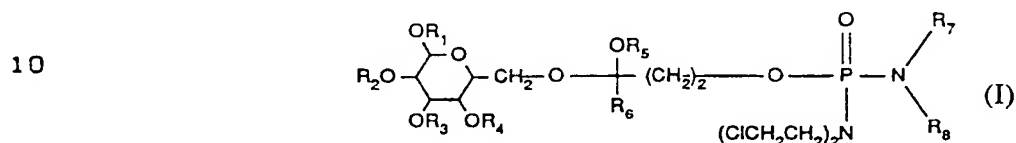
New acetals of ketophosphamide and alkylglycoside have the general formula (I), in which R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ have the meanings defined in the description.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Acetale von Ketophosphamid und Alkylglycosiden der allgemeinen Formel (I), in welcher R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als hochselektive Cytostatika in der Krebstherapie.

5 Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



15 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Hydroxyschutzgruppe stehen,

20

R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

25

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

30

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

und wobei der Zuckerrest für Aldohexosen und die entsprechenden Pyranosiden steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration am anomeren Zentrum vorliegen kann.

35

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

5

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für Acetyl, Benzyl oder Benzoyl stehen,

10

R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

15

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist

20

und wobei der Zuckerrest für Aldohexosen und die entsprechenden Pyranosiden steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration am anomeren Zentrum vorliegen kann.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

25

in welcher

30

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für Acetyl, Benzyl oder Benzoyl stehen,

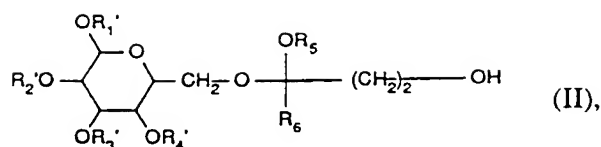
R^5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

35

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht.

- 5 R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für gerad-
 kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen ste-
 hen, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,
- 10 und wobei der Zuckerrest für Aldohehexosen und die entsprechenden Pyranosi-
 den steht und sowohl in der D- oder L-Form und mit α - oder β -Konfiguration
 am anomeren Zentrum vorliegen kann.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,
- 15 in welcher
- R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Methyl,
 Ethyl oder Acetyl stehen,
- 20 R^5 für Methyl oder Ethyl steht,
- R^6 für Methyl steht,
- R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen
- 25 und wobei der Zuckerrest für eine D-Glucose mit α - oder β -Konfiguration an
 anomeren Zentrum steht.
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
- 30 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
- Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

5



10

in welcher

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ und R^4 die oben angegebene Bedeutung von $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ und R^4 haben, aber nicht für Wasserstoff stehen

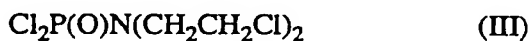
15

und

R^5 und R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung haben,

20

mit N,N-Bis-(2-chlorethyl)-phosphorsäureamidchlorid der Formel (III)



25

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes umgesetzt,

anschließend eine Ammonolyse durchführt,

30

und im Fall, daß R^7 und/oder R^8 nicht Wasserstoff bedeuten, die oben aufgeführten übrigen Substituenten nach üblichen Methoden einführt,

und in einem letzten Schritt gegebenenfalls durch Abspaltung der Schutzgruppe $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ und/oder R^1 die Hydroxyfunktionen freisetzt.

35

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Ansprüche 1 bis 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/02403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 5 C 07 H 15/04, A 61 K 31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. 5 C 07 H, A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | EP, A2, 0 415 198 (BAYER AG) 6 March 1991 (06.03.91) the whole document -.- -.-.-.-.- | 1-6 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 93/02403

| | | |
|--|--|---|
| I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl. ⁵ C 07 H 15/04, A 61 K 31/70 | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int.Cl. ⁵ | C 07 H, A 61 K | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ | | |
| Art* | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| A | EP, A2, 0 415 198 (BAYER AG) 06 März 1991 (06.03.91), ganzes Dokument. ----- | 1-6 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div> | | |
| IV. BESCHEINIGUNG | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 11 November 1993 | | 21. 12. 93 |

ANHANG

zum internationalen Recherchen-
bericht über die internationale
Patentanmeldung Nr.

ANNEX

to the International Search
Report to the International Patent
Application No.

ANNEXE

au rapport de recherche inter-
national relatif à la demande de brevet
international n°

PCT/EP 93/02403 SAE 78839

- In diesem Anhang sind die Mitglieder
der Patentfamilien der in obenge-
nannten internationalen Recherchenbericht
angeführten Patentdokumente angegeben.
- Diese Angaben dienen nur zur Unter-
richtung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family
members relating to the patent documents
cited in the above-mentioned inter-
national search report. The Office is
in no way liable for these particulars
which are given merely for the purpose
of information.

La présente annexe indique les
membres de la famille de brevets
relatifs aux documents de brevets cités
dans le rapport de recherche inter-
national visée ci-dessus. Les renseigne-
ments fournis sont donnés à titre indica-
tif et n'engagent pas la responsabilité
de l'Office.

| In Recherchenbericht angeführtes Patentdokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche | Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication | Mitglied(er) der Patentfamilie Patent family member(s) Membre(s) de la famille de brevets | Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication |
|--|--|--|--|
| EP A2 415198 | 06-03-91 | DE A1 3928659 EP A3 415198 JP A2 3093791 US A 5132416 | 07-03-91 13-11-91 18-04-91 21-07-92 |